

Kajiwara M, Hara T, Kato S; Japanese Cord Blood Bank Network. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. Br J Haematol. 2011;154:363-72

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と  
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究  
—NK細胞反応に基づく同種移植成績の解析—

研究分担者 田中淳司 北海道大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨 HLA class Iをリガンドとする抑制性受容体を有するNK細胞は同種造血幹細胞移植においても重要な役割を有する。このようなNK細胞を臍帯血などからGMPに準拠した試薬等を用いて、かつまたフィーダー細胞を使用することなく大量に培養増幅することが可能となった。培養増幅された活性化NK細胞を用いた新しいNK細胞療法の可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

抗腫瘍免疫において従来脇役と考えられていたNK受容体発現細胞が同種造血幹細胞移植後の移植片対白血病/腫瘍(GVL/T)効果と移植片対宿主病(GVHD)制御に重要な働きを担う可能性が指摘されてきた。NK細胞はHLA class I分子の発現低下によってT細胞による免疫監視機構から逃れている腫瘍細胞、白血病細胞を攻撃するのみならず、同種反応性NK細胞はある種のHLA class Iの不適合を認識してHLA class I分子の発現の多寡によらず腫瘍細胞、白血病細胞を攻撃することが可能である。T細胞とは全く異なった細胞障害特性を有するNK細胞は細胞療法への応用が期待されているものの、従来NK細胞を培養増幅することは困難であるとされていた。そこで本研究において我々はNK細胞の至適培養増幅方法について検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

臍帯血をリンパ球ソースとし、磁気ビーズ法によってNK細胞を分離精製してから、あるいは全血単核球を用いてIL-2, IL-12, IL-15, IL-21, IFN- $\gamma$ などのサイトカインを用いてNK細胞を増幅・活性化する有効な方法を検討した。また抗CD3抗体、各種サイトカイン、ヘパリンなどを組み合わせて、効率良くNK細胞を増幅する培養方法を検討した。培養は可能な限りGMPに準じて行い、GMPグレードの無血清培地またヒト血清添加での検討も行った。

IL-2, IL-15などのサイトカインや抗CD3抗体、ヘパリンなどを組み合わせて培養することによりフィーダー細胞を使用することなくNK細胞を純度70%で約1,000倍に増幅することが可能であった。

#### D. 考察

現在NK細胞そのものを細胞療法に使用する試みも行われており、HLAミスマッチのドナーからフェレーシスによって採取したリンパ球から磁気ビーズ法などにより分画したNK細胞を利用する臨床試験が欧米を中心として行われている。それらの報告によると同

種NK細胞を $2 \times 10^7$ /kg程度輸注しても重篤な副作用はないとされている。GMPグレードのNK細胞の培養増幅が可能となればドナーの負担を軽減することが可能であり、反応性を異にする同種NK細胞バンクのような発展も期待される。

#### E. 結論

GMPに準拠した試薬等を用いて、かつまたフィーダー細胞を使用することなくNK細胞を大量に培養増幅することが可能となった。培養増幅された活性化NK細胞を用いた新しいNK細胞療法の可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Asanuma S, Fujimoto K, Nishio M, Kondo T, Imamura M. Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells. *Leukemia* (in press)
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA I-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood* (in press)
3. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, Shiratori

S, Ibata M, Shono Y, Shigematsu A, Obara M, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Kondo T, Hashino S, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. Bone Marrow Transplant. 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]

4 Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue n. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. Support Care Cancer. 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]

5. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral r

esponses. Nature Immunol 12: 37-44, 2011.

6. Kobayashi T, Ishida J, Musashi M, Ota S, Yoshida T, Shimizu Y, Chuma M, Kawakami H, Asaka M, Tanaka J, Imamura M, Kobayashi M, Itoh H, Edamatsu H, Sutherland LC, Brachmann RK. p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5. Int J Cancer. 128:304-318, 2011.

## 2. 学会発表

### 1. 田中淳司

GVHD/GVL制御とNK細胞

第33回 日本造血細胞移植学会総会 2011、3、9-10:松山

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許出願

発明の名称：NK細胞を増幅するための組成物及び方法

弊所整理番号：39541

出願番号：特願2011-140504

提出日：平成23年6月24日

発明者：田中淳司

特許出願人：テラ株式会社

ドナー選択に関与する HLA および HLA 以外の因子の影響

研究分担者：南谷 泰仁（東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）

研究要旨: グラフト数・種類ともに拡大する造血幹細胞移植の適切なグラフトの選択は重要な課題である。本研究では、HLA 以外の因子が移植成績に及ぼす影響を解析しその大きさを定量化することで、グラフトの選択における相対的な優先度を評価することを目的とするものである。本年度は、性差の全生存率・非再発生存率に対する影響を解析し、それが欧米での報告と比べて大きいこと、疾患リスクによって異なることを見いだした。今後、バンクデータをを用いて大規模な解析を行う。

#### A. 研究目的

造血幹細胞移植は難治性造血器腫瘍性疾患および造血不全症候群に対する有効な治療法である。近年、移植技術の進歩によって造血幹細胞移植の成績の向上と適応の拡大がもたらされている。さらに臍帯血移植や、非血縁者間末梢血幹細胞移植の開始によるドナー登録の増加によって、造血幹細胞移植はさらに増加するものと思われる。一方、造血幹細胞移植には移植片対宿主病をはじめとする重篤な合併症を伴い、治療関連死亡が 20~40% を占めるため、そのコントロールは極めて重要な問題である。そのためには、拡大しつつあるドナープールからのグラフトの適切な選択が不可欠である。しかし、その際に考慮すべき点として組織適合性抗原 (HLA) の他に非血縁者間移植ではドナーの性・体重・年齢など、臍帯血では有核細胞数や CD34 陽性細胞数など様々なものが有り、それをどのような優先度で考慮すべきか、殆どわかっていない。そのため、本研究ではこれらの因子が移植予後に与える因子を解析し、優先すべき項目を調べることを目的とする。

#### B. 研究方法

本年度は、まず自施設において 1995 年から 2007

年までに造血幹細胞移植を行った 315 例の移植データをを用いて解析を行った。特にこれまで日本人で殆どデータの無かったドナーと患者の性別の差の影響を調べた。特に欧米の研究にならひ、女性ドナーから男性患者への移植を性差有りとして、それ以外の移植と区別を行い、全生存率、非再発生存率、非再発死亡、再発などへの影響を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の対象者には、データの利用に対する同意を文章で取得している。

#### C. 研究結果

女性ドナーから男性患者への移植 52 例と、その他の組み合わせが 173 例含まれていた。前者の組み合わせは、全生存率に対して予後不良因子であったがそのハザードが 1.84 (95%CI: 1.2-2.7, P = 0.0024) と、欧米での結果と比べて大きな影響を有していた。しかし特筆すべきことに、患者の疾患を高リスク(121 例)と標準リスク(104 例)に分けて解析を行った場合、高リスクの症例においては全生存率に対する精査の影響がみられなかったが(P = 0.20)、標準リスクの症例においては影響がみられた(P = 0.011)。これは、非再発死亡に関しても

同様の結果であった。標準リスクの症例では、多変量解析を行っても性差は全生存率、および非再発死亡に対する独立した予後不良因子であった。非再発死亡をさらに解析すると、標準リスク群における再発率に性差の影響は見られなかったが、非再発死亡には有意な影響が見られた(P = 0.017)。統計的な有意差はみられなかったものの、非再発死亡の主な原因は GVHD の増加と考えられた。欧米での解析でよく知られている性差の影響が、疾患の再発リスクによって異なるというのは新たな知見である。これは、本研究の解析にあたって、疾患リスクによる層別化を行う必要性を示すデータである。

#### D. 考察

本研究では、再発リスクの少ない標準リスク群では、性差のある群で非再発死亡による死亡が有意に多く、非再発生存率の低下に影響している。高リスク群では性差のある組み合わせはGVHDのリスクを高めるが再発の抑制に寄与して、非再発生存率への影響を打ち消す可能性がある。一方、標準リスク群ではGVHDは非再発死亡を上昇させる影響がみられるものの、再発抑制の効果は少ないと考えられるために負の影響として作用する。本研究の結果は、このように説明されると考えられる。また本研究でみられた性差の影響は、これまで海外で検討されたものより大きなものである。GVHDの頻度が欧米より低い日本では「減量されたGVHD予防法」が頻用されるが、性差 (female to male) によるGVHDリスクはY染色体に対する免疫反応であるため、民族差が少ないと考えられる。そのため、本邦で用いられるGVHD予防法は、性差に伴うGVHDの予防には十分ではない可能性がある。これに対して、疾患リスクが標準的である場合には積極的に性差のあるドナーを避ける、もしくはGVHD予防法を強化するという手段があり得る。

#### E. 結論

本研究の結果は、①再発リスクの違いによってドナー選択の際に優先すべき項目が異なってくる

可能性がある事、②海外と比べて減弱したGVHD予防法を用いる傾向のある本邦の移植において、HLAの違いとその他の因子は海外とは異なるインパクトを有する可能性がある事、を示している。今後、大規模な解析を行うことで、さらにいろいろな因子について移植成績に対する影響の解析を進めていくことが肝要である。そのため、今後、骨髄移植推進財団や移植登録一元管理プログラム (TRUMP) に登録された各種データの利用を行い、解析する因子と症例数を拡大し、包括的な解析を行っていく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of Procalcitonin in hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2012 Feb 20. in press
- 2: Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y, Nannya Y, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. Bone Marrow Transplant. 2011 Dec 19. in press
- 3: Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinzaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. Clin Transplant. 2011 Sep-Oct;25(5) 552-7
- 4: Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. Transpl Int. 2011 May;24(5):469-76.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と  
移植選択アルゴリズムの確立に関する研究  
平成 23 年度分担研究報告書

## 海外ドナーからの非血縁造血細胞移植の成績

研究分担者 一戸 辰夫 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

研究要旨：骨髄移植推進財団が国際協力事業を開始した 1997 年から 2009 年までにわが国で実施された 140 例の海外非血縁ドナーからの造血細胞移植の成績に関する検討を行った。移植の対象となった疾患は、急性白血病が 73 例(53%)、骨髄異形成症候群が 11 例(8%)、慢性骨髄性白血病が 33 例(24%)、その他の悪性疾患が 12 例(9%)、再生不良性貧血を含む非腫瘍性の疾患が 11 例(8%)で、使用された移植片の 95%は骨髄であった。全例を対象とする 3 年全生存率は 53%であり、多変量解析では、移植時の病期・ドナーの人種グループが生存に有意な影響を与える因子として抽出された。II 度以上の急性 GVHD、慢性 GVHD の累積発症率はそれぞれ 50%、46%であった。上記の結果より、海外ドナーからの非血縁造血細胞移植は、国内に適切な幹細胞ソースを見いだせない症例に対する有力な治療選択肢となり得ることが確認された。

### A. 研究の背景と目的

海外非血縁ドナーは、骨髄移植推進財団が国際協力事業を開始した 1997 年以降、国内の骨髄バンク・さい帯血バンクに適切なドナーを得ることのできない難治性血液疾患の患者に対する貴重な幹細胞ソースとして利用されてきている。しかし、その実情や成績に関する十分な資料は乏しい。本研究では、わが国でこれまでに実施されてきた海外ドナーからの非血縁者間造血細胞移植の成績を後方視的に検討するとともに、国内における非血縁幹細胞ソースを用いた移植と比較することによって、今後の移植方法の選択アルゴリズム確立の一助とすることを目的とする。

### B. 研究方法

1997 年から 2009 年までの間に骨髄移植推進財団を介して実施された海外非血縁ドナーからの造血細胞移植のうち、日本造血細胞移植学会の一元化造血細胞移植登録データベース (TRUMP) に移植データの登録が行われている 140 例を解析対象とした。主要エンドポイントは移植後 3 年目の時点における生存とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて生存に影響を与える移植前因子の解析を行った。また副次的な解析項目として、急性 GVHD、慢性 GVHD の累積発症率も検討した。なお、ドナーの人種グループについては、米国 National Marrow Donor Program の基準に基づき、アジア太平洋諸国系 (Asian-Pacific Islanders, API:Asian, Native Hawaiian and Pacific Islander) とアジア太平洋諸国系以外 (American Indian and Alaska Native, Black or African American, White) に大別した。

本研究は疫学研究に関する倫理指針に準拠し佐賀大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施された。

### C. 研究結果

解析対象となった移植例の背景因子を表1に示す。移植を受けた症例の年齢中央値は 32 歳 (範囲 0~62 歳) で、性別は男性が 91 例 (65%) と約 2/3 を占めていた。移植の対象となった疾患は急性骨髄性白血病が 37 例 (26%)、急性リンパ性白血病が 37 例 (26%)、骨髄異形成症候群が 11 例 (8%)、慢性骨髄性白血病が 33 例 (24%)、その他の悪性疾患が 12 例 (9%)、再生不良性貧血を含む非腫瘍性の疾患が 11 例 (8%) であり、腫瘍性疾患の移植時の病期は標準リスクが 43 例、ハイリスクが 80 例であった。また、使用された移植幹細胞源は骨髄が 133 例 (95%)、動員末梢血幹細胞が 7 例 (5%) で、ドナーの人種グループは、アジア・太平洋諸島系 (Asia-Pacific Islander, API) が 105 例 (75%)、それ以外が 17 例、不明が 18 例であった。

全例を対象とする移植後 3 年生存率は 53% であり (図 1)、多変量解析では、移植時の病期が標準リスクであること、ドナーの人種グループが API であることが生存に有意に正の影響を与える因子として抽出された (表 1)。急性 GVHD の累積発症頻度は II 度以上が 50%、III 度以上が 22% であり、慢性 GVHD の累積発症頻度は 46% であった。

### D. 考察

骨髄移植推進財団では、現在、米国、中国、韓国、台湾の骨髄バンクと提携して国際協力事業を行っており、2010 年末までにこれらのバンクから 160 件以上の移植が実施されている。また、国内ドナーから海外患者への移植の件数も、経年的に増加しており、2010 年 10 月末の時点で 200 件に及ぶに至っている。近

年では、迅速な移植が必要な場合、HLA 適合度についての許容性が高い点から、小児・成人を問わず、さい帯血移植が選択される機会が増加しているが、移植を一定期間待機可能であり、HLA 適合性の高い成人非血縁ドナーからの移植が好ましい場合には、海外ドナーからの移植も有力な移植手段であることが今回の解析によってあらためて確認された。

### E. 結論

海外ドナーからの非血縁造血細胞移植は、国内ドナーからの移植と同様に、難治性の造血器疾患等に長期生存をもたらし得る移植方法であることが確認された。今後、背景因子を一致させた国内ドナーからの非血縁者間骨髄移植、さい帯血移植との成績の比較を行うことにより、海外ドナーの幹細胞ソースとしての位置付けをより明確にすることが可能になると思われる。

### F. 健康危険情報

特記すべき内容はない。

### G. 研究発表

#### 論文発表

Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. Blood prepublished online Jan 10, 2012.

Sato T, Ichinohe T, Kanda J, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T, Takaori-Kondo A. Clinical significance of subcategory and severity of chronic graft-versus-host disease evaluated by National Institutes of Health consensus criteria. Int J Hematol. 2011;93:532-541.

#### 学会発表

Iida M, Kanda Y, Toubai T, Nakase K, Mitamura M, Kanda J, Fukuda T, Miyamura K, Kanamori H, Mori T, Iida H, Atsuta Y, Morishima Y, Sakamaki H, Ichinohe T: on behalf of the Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Foreign Donors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplant-

ation from Foreign Donors: Current Status in Japan. 16th Congress of Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation, October 30-31, 2011, Sydney, Australia.

#### H. 知的財産権の出願状況

特になし。

(本研究は日本造血細胞移植学会登録一元管理委員会の設置する「海外ドナーからの移植ワーキンググループ」における研究課題として、以下の研究協力者の参加により実施された:飯田美奈子、神田善伸、木村 文彦、東梅 友美、中瀬 浩一、三田村 真)

年齢中央値(範囲)		32 (0-60)	ドナー人種グループ	API	105
レシピエント性別	女性	91		API以外	17
	男性	49		不明	18
診断	AML	37	HLA適合性	適合	133
	ALL	36		不適合	7
	GML	33	幹細胞源	骨髄	133
	MDS	11		末梢血	7
	その他の腫瘍性疾患 非腫瘍性疾患	12 11	移植前処置	骨髄破壊的	123
移植時病期 (腫瘍性疾患のみ)	標準リスク	43		緩和的	8
	高リスク	80		不明	9
	不明	6	GVHD予防法	シクロスポリン使用	57
移植年	1997-2000	83		タクロリムス使用	79
	2001-2004	39		その他	2
	2005-2009	18		不明	2

\*HLA 適合性は HLA-A, -B, -DR の抗原レベルでの適合度で評価

表 1 : 解析対象の背景

		N	単変量解析		多変量解析	
			HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
レシピエント年齢	30歳未満	65	1.00			
	30歳以上	74	1.03 (0.66-1.02)	0.873		
レシピエント性別	女性	49	1.00		1.00	
	男性	90	1.52 (0.93-2.48)	0.098	1.56 (0.94-2.60)	0.084
原疾患の移植時病期	標準リスク	43	1.00		1.00	
	高リスク	80	1.74 (1.04-2.93)	0.036	1.88 (1.11-3.18)	0.019
	非腫瘍性疾患	11	0.79 (0.27-2.32)	0.671		
移植年	1997-2000	83	1.00			
	2001-2004	38	0.98 (0.59-1.65)	0.946		
	2005-2009	18	0.80 (0.38-1.72)	0.583		
ドナーの人種グループ	API	104	1.00		1.00	
	API以外	17	2.22 (1.21-4.07)	0.010	2.14 (1.16-3.94)	0.015
移植前処置	骨髄破壊的	123	1.00			
	緩和的	8	0.56 (0.17-1.77)	0.320		
GVHD予防法	シクロスポリン使用	57	1.00			
	タクロリムス使用	79	0.74 (0.47-1.17)	0.202		

表 2: 生存に影響を与える因子の多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)

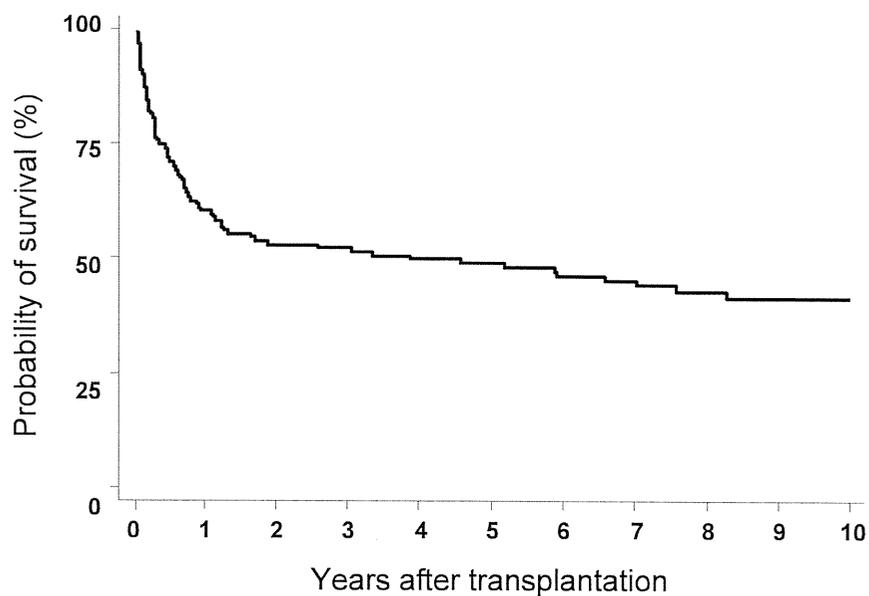


図 1: 解析対象例の全生存率

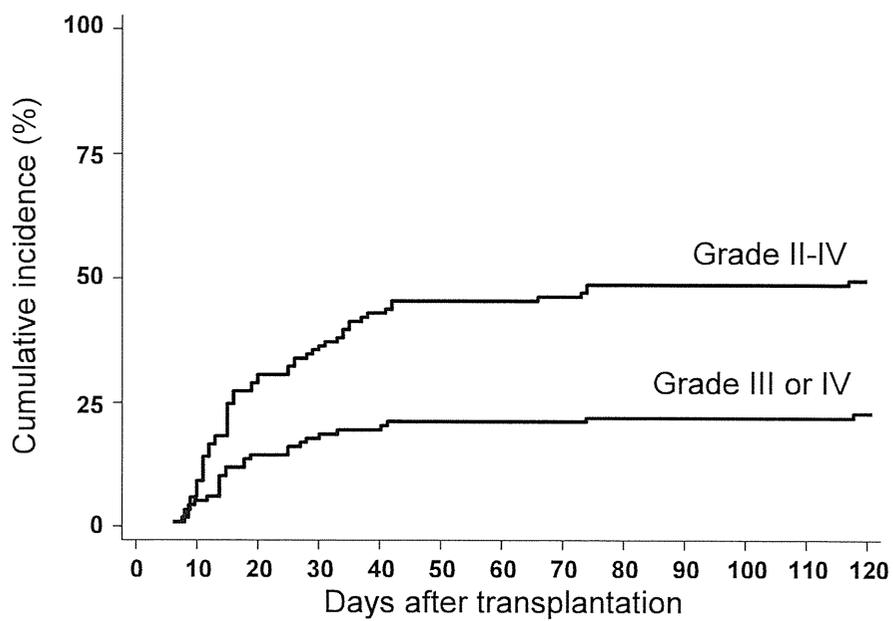


図2: 急性 GVHD の累積発症率

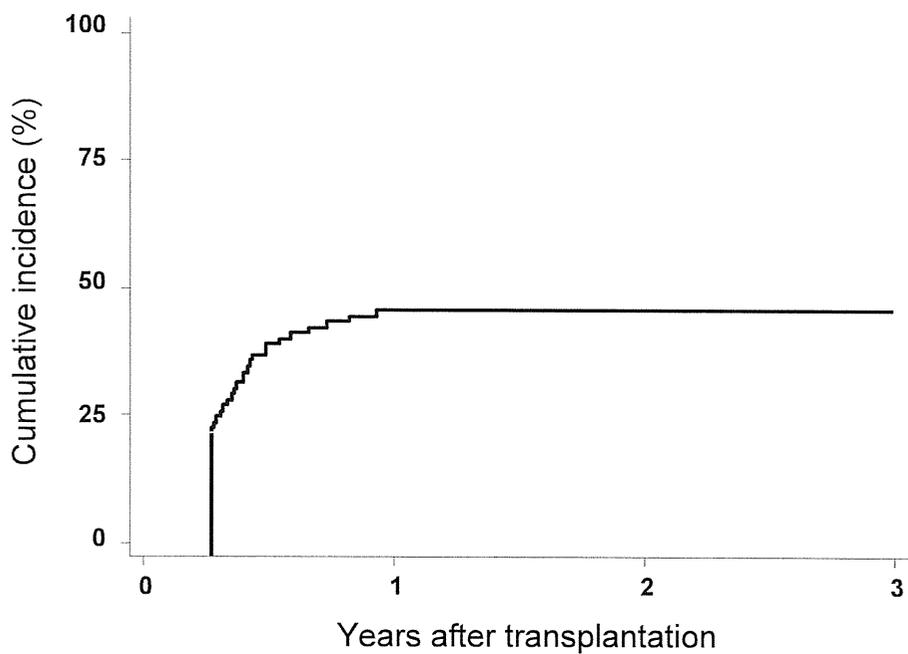


図3: 慢性 GVHD の累積発症率

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
「移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく  
成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究」  
分担研究報告書

HLA に基づく臍帯血移植データベースの基盤整備と関連解析

研究分担者 神前昌敏 大阪府赤十字北大阪血液センター 所長  
研究分担者 高梨美乃子 東京都赤十字血液センター 製剤部長

研究要旨: 臍帯血移植データベースの構築を目的として、臍帯血バンクを経由した移植症例患者、臍帯血ペアの DNA 検体および移植臨床成績、HLA データの収集準備を行った。京阪さい帯血バンク経由移植 300 症例、東京都赤十字血液センター臍帯血バンク経由移植約 350 症例について遺伝子多型解析を開始した。

#### A. 研究目的

当研究班は移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植源および遺伝子型選択アルゴリズムの確立を目指している。本分担研究においては臍帯血移植を担当し、臍帯血バンク経由移植症例検体 DNA 試料および臨床データを収集して、HLA6 座 12 抗原アリル型を含む HLA 領域および非 HLA 領域の組織適合性抗原遺伝子タイピングを行い、それら遺伝子多型の移植臨床成績への影響について総合的な解析を行って、詳細な臍帯血移植データベースを構築することを目的としている。

#### B. 研究方法

1、できるだけ多くの症例検体をオールジャパン体制で収集、解析するため、全国の臍帯血バンクに検体供与と共同解析の依頼を行う。解析対象として血液系悪性疾患、初回移植、単数臍帯血移植、臍帯血と患者の DNA 検体あるいは血液検体がペアで揃うという条件に該当する症例を各バンクで抽

出し検体を送付していただき、必要なものは検体より DNA を抽出し、遺伝子多型解析のために全検体について全ゲノム DNA 増幅 (WGA) を行う。2、造血細胞移植登録一元管理委員会より各症例の移植成績臨床データおよび HLA-A, -B, DRB1, -C タイピングデータを入手し、必要なものについてはさらに HLA アリルタイピングを実行し、患者、臍帯血ペアの HLA 6 座 (-A, -B, -C, DRB1, -DQB1, -DPB1) 12 抗原のアリルデータをそろえる。3、HLA 領域および非 HLA 領域の組織適合性遺伝子の多型を TaqMan 法、ルミネックス蛍光ビーズ法、遺伝子シーケンシング法などによりタイピングしてデータベースを作成する。4、得られた HLA 型、遺伝子型と臨床移植成績との関連解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および造血細胞移植学会倫理指針に基づき、日本臍帯血バンクネットワーク倫理委員会、京阪さい帯血バンク倫理委員会、日本赤十字社倫理委員会の承認を

得てその規定に従って行った。

### C. 研究結果

各臍帯血バンクに協力を要請し快諾を得られたバンクから検体の収集作業を順次開始している。京阪さい帯血バンク経由移植症例検体 300 症例 600 ペア、東京都赤十字血液センター臍帯血バンク経由移植症例約 350 症例 700 ペア検体 DNA の抽出作業を完了し、造血細胞移植登録一元管理委員会より臨床データの送付を受けて解析の準備を整えた。分担研究者屋部らと非血縁者間骨髄移植において移植成績に影響することが示された非 HLA 遺伝子（受容体、サイトカイン等）についての多型解析を開始している。

### D. 考察

非血縁者間骨髄移植症例では HLA 6 座 12 抗原アリルレベルでの HLA 適合度の移植成績関連解析が行われているが、臍帯血移植の場合は現時点で HLA-A, -B, -DRB1 および -C 座の一部までの解析となっている。研究班では移植源の選択アルゴリズムの作成を目指しているが、そのためには非血縁者骨髄移植解析と同様な全 HLA の詳細なデータベースを臍帯血移植症例においても作成する必要がある。本分担研究は各バンクより移植症例 DNA 検体を収集し HLA-DNA タイピングを施行し、患者、臍帯血ペアの HLA 6 座 12 アリル型を揃えるもので、これにより HLA 抗原の臍帯血移植成績への影響のより詳細なデータを得ることが期待される。また成績に関連する HLA 領域、非 HLA 領域の組織適合性遺伝子多型と移植成績との統合的な関連解析も含め臍帯血移植症例の遺伝的解析をオールジャパン体制で行うことが

重要と考え解析を開始している。

### E. 結論

臍帯血移植のデータベース作成の基盤整備として検体収集および HLA、臨床データの整備を行った。京阪さい帯血バンク経由移植症例および東京都赤十字血液センター臍帯血バンク経由移植症例検体について遺伝子多型解析を開始した。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1). Takanashi M, Tanaka H, Kohsaki M, Nakajima K, Tadokoro K, Nakabayashi M. A suggested total size for the cord blood banks of Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1024-5.
- 2). Kato K, Yoshimi A, Ito E, Oki K, Hara J, Nagtoshi Y, Kikuchi A, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, Takanashi M, Isoyama K, Kato S, Japan Cord Blood Bank Network. Cord blood transplantation from unrelated donors for children with acute lymphoblastic leukemia in Japan: the impact of methotrexate on clinical outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1814-21
- 3). Tada N, Hinotsu S, Urushihara H, Kita F, Kai S, Takahashi TA, Kato S, Takanashi M, Ito K, Sawai H, Maekawa T, Kosugi S, and Kawakami K. The current status of umbilical cord blood collection in Japanese medical centers: survey of obstetricians. *Transfusion and Apheresis Science*, 2011;44:263-8.

4). Roskopf K, Ragg SJ, Worel N, Grommé M, Preijers FW, Braakman E, Schuurhuis GJ, van Riet I, Wendel S, Fontão-Wendel R, Lazar A, Goldman M, Halpenny M, Giulivi A, Letcher B, McGann L, Korhonen M, Arvola A, Humpe A, Buwitt-Beckmann U, Wiesneth M, Schauwecker P, Schrezenmeier H, Bönig H, Henschler R, Seifried E, Accorsi P, Bonfini T, Takanashi M, van Beckhoven JM, Brand A, Gounder D, Wong A, Doocey R, Forrest E, Galea G, Smythe J, Pawson R, Reems JA, Oh J, Reesink HW, Panzer S. Quality controls of cryopreserved haematopoietic progenitor cells (peripheral blood, cord blood, bone marrow). *Vox Sanguinis* 2011; 101(3):255-75.

5). Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, Taniguchi S, Takahashi S, Okada M, Sakamaki H, Azuma H, Takanashi M, Kodo H, Kai S, Inoue-Nagamura T, Kao K, Kato S. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. *Leukemia* 2012, in press

6). Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Koderu Y, Kato S, for the Japan Marrow Donor Program and

the Japanese Cord Blood Bank Network. Comparison of Unrelated Cord Blood Transplantation and HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation for Adults with Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011, in press.

## 2. 学会発表

1) 中本貴之、屋部登志雄、東史啓、峯元睦子、柏瀬貢一、佐竹正博、小川篤子、高梨美乃子、中島一格. 東京都血液センター臍帯血バンク経由の臍帯血移植における KIR 適合性の関連. 第 33 回日本造血細胞移植学会 WS1-2-1 (p. 222)

2) Takanashi M. Quality issues in cord blood banking. in: TRANSCON2011. Indian Society of Blood Transfusion (2011.11.01) Chandigarh, India

3) Takanashi M. Quality control in cord blood banking. in: The 52<sup>nd</sup> Fall Meeting of the Korean Society of Hematology (2011.11.11-12) Incheon, Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

HLAに基づく血縁者間造血細胞移植データベースの基盤整備と関連解析

研究分担者 宮村 耕一

所属 名古屋第一赤十字病院 血液内科

研究要旨

本邦では非血縁者間骨髄移植における患者・ドナーの組み合わせでの細胞・DNAバンクは確立し、重要な情報を発信している。一方血縁者患者・ドナーの組み合わせでの細胞・DNAバンクは各施設に依存している。ゲノム解析の方法は急速に進歩しており、全ゲノム解析の時代に入っており、今後移植後の合併症との関連のある遺伝子の同定が進むと予想される。

本邦は欧米と比較して、ゲノムの多様性が少ないと言われており、さらに非血縁と比較してバックグラウンドの少ない日本の血縁者間の患者・ドナーのゲノム解析を行うことは、造血幹細胞移植において重要であり、その第一歩として本バンクの設立は急務である。

A. 研究目的

非血縁者移植における患者、ドナーのDNAバンクは約9000検体、臍帯血では約1300の検体が利用可能であるしかし血縁者間移植においては、各施設で保存していると考えられが、その実態は不明である。現在名古屋第一赤十字病院では、約200ペアの検体が保存されている。SNP研究だけでなく、ハプロ解析、全ゲノム解析などにおいて、バックグラウンドの少ない血縁ペアの検体は重要な情報をもたらすと考えられる。本研究では、①全国の施設に保存の有無、②保存の形態（細胞またはDNA）、③検体数、④患者の同意の有無、⑤DNAバンクに参加の可否などについて調査する。これらをデータベース化し、さらに細胞状態で保存しているものから、安定なDNAを抽出する。それらを用いた研究を公募するとともに、当班独自のSNP解析、ハプロ解析、全ゲノム解析を行う。

B. 研究方法

平成23年度は、本研究に関する情報を集め、アンケートを作成した。平成24年度は、アンケートをもとに、細胞の収集方法、保存場所、DNA抽出方法について、決定し施行する。これと並行してデータベースを作成する。これらは、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」を順守し、各施設の倫理委員会の承認を受けて行う。

C. 研究結果

アンケート

施設名：\_\_\_\_\_ 部門：\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 部門長：\_\_\_\_\_

- ① 血縁者間造血幹細胞移植の総数：\_\_\_\_\_例（およそで結構です）
- ② 患者およびドナー細胞保存の有無（あり、なし）
- ③ 患者およびドナーDNA保存の有無（あり、なし）
- ④ その他形での保存、外の研究機関、検査機関での保存（あり、なし）

以下は②③④のいずれかで「あり」を選んだ施設に、回答を願います。

- ① 患者・ドナーのペア数はいくつでしょうか。\_\_\_\_\_例（およそで結構です）
- ② 同意は、どのように取られているでしょうか。（平成〇〇年以降）
  - (ア) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき施設倫理委員会の承認を受け、本人からの同意を取っている。
  - (イ) 一般的な細胞保存として施設倫理委員会の承認を受け、本人からの同意を取っている。
  - (ウ) 口頭で同意を取っている。
- ③ 公的DNAバンク設立の意義に賛同いただけるでしょうか。（はい、いいえ、\_\_\_\_\_）
- ④ 意見：\_\_\_\_\_
- ⑤ 公的DNAバンクに参加いただけるでし

ようか。(はい、いいえ、ご意見： \_\_\_\_\_ )

#### D. 考察

世界的にみても血縁者患者・ドナーの組み合わせでの細胞・DNAバンクは稀である。一方ノム解析の方法は急速に進歩しており、全ゲノム解析の時代に入っており、今後移植後の合併症との関連のある遺伝子の同定が進むと予想される。

本邦は欧米と比較して、ゲノムの多様性が少ないと言われている。また非血縁者間と比較してHLA適合同胞間のSNP解析において、ゆらぎが少ないことがわかっている。このようにできるだけバックグラウンドの少ない日本の血縁者間の患者・ドナーのゲノム解析を行うことは、造血幹細胞移植において重要であり、我々の任務でもあり、その第一歩として本バンクの設立は急務である。今後解析ソフトの開発、解析能力を持つ人材の育成も合わせて重要である。

#### E. 結論

比較的均一な遺伝子多様性を持つ日本人における血縁者間の患者・ドナーのDNA解析は移植医療の発展に貢献することが期待され、その基礎となるDNAバンクの設立は必須である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.Espinoza JL, Takami A, Nakata K, Onizuka M, Kawase T, Akiyama H, Miyamura K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Nakao S. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One* 2011; **6**(10): e26229.

2.Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T,

Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(11): 1455-63.

3.Espinoza LJ, Takami A, Nakata K, Yamada K, Onizuka M, Kawase T, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. Genetic variants of human granzyme B predict transplant outcomes after HLA matched unrelated bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *PLoS One* 2011; **6**(8): e23827.

4.Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, Akatsuka Y. Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8 cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 2011; **102**(7): 1281-6.

5.Imahashi N, Inamoto Y, Ito M, Koyama D, Goto T, Onodera K, Seto A, Watanabe K, Imahashi M, Nishiwaki S, Tsukamoto S, Yasuda T, Ozawa Y, Miyamura K. Clinical significance of hemophagocytosis in BM clot sections during the peri-engraftment period

- following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 47:387-394, 2011.
6. Inamoto Y, Miyamura K, Okamoto S, Akiyama H, Iida H, Eto T, Morishima Y, Kawa K, Kikuchi A, Nagatoshi Y, Tanaka J, Ashida T, Hirokawa M, Tsuchida M, Mori S. Disease stage stratified effects of cell dose in unrelated BMT for hematological malignancies: a report from Japan Marrow Donor Program. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(9): 1192-202.
7. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2011.
8. Kroger N, Miyamura K, Bishop MR. Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17**(1 Suppl): S94-100.
9. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; **117**(8): 2366-72.
10. Murase M, Nishida T, Onizuka M, Inamoto Y, Sugimoto K, Imahashi N, Murata M, Miyamura K, Koderia Y, Inoko H, Naoe T. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 haplotype correlates with relapse and survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(11): 1444-9.
11. Nishiwaki S, Inamoto Y, Imamura M, Tsurumi H, Hatanaka K, Kawa K, Suzuki R, Miyamura K. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning for patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Blood* 2011; **117**(13): 3698-9.
12. Nishiwaki S, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplant for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011.
13. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou

N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; **117**(8): 2358-65.

14. Takami A, Espinoza JL, Onizuka M, Ishiyama K, Kawase T, Kanda Y, Sao H, Akiyama H, Miyamura K, Okamoto S, Inoue M, Ohtake S, Fukuda T, Morishima Y, Kodera Y, Nakao S. A single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor type IIIA gene in the recipient predicts transplant outcomes after HLA fully matched unrelated BMT for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**(2): 238-43.

15. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 2011; **22**(8): 1865-71.

## 2. 学会発表 :

1. CXCL10 and IL12B SNPs on transplant outcomes after HLA-matched unrelated BMT

Katsuya Nakata, J. Luis Espinoza, Makoto Oniduka, Takakazu Kawase, Hiroshi Sao, Hideki Akiyama, Kouichi Miyamura, Shinichirou Okamoto, Masami Inoue, Shigeki Ohtake, Takahiro Hukuda, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Shinji Nakao, Akiyoshi Takami.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

2. Rapid decline of BCR-ABL transcripts in CD34+CD38- population during 2<sup>nd</sup> TKI therapy for CML-CP

Yosuke Minami, Akihiro Abe, Miho Minami, Yachiyo Kuwatsuka, Kunio Kitamura, Jyunji Hiraga, Shinichi Mizuno, Kazuhito Yamamoto, Toshiya Yokozawa, Masashi Sawa, Yuichiro Inagaki, Tomohiro Kajiguchi, Kazutaka Ozeki, Keisuke Watanabe, Koichi Miyamura, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

## 3. 移植患者生涯手帳作成の試み

宮村 耕一、後藤 辰徳、小野寺 晃一、横 晶 絵美、小山 大輔、渡邊 慶介、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、松本 公一、加藤 剛二、熱田 由子、河野 彰夫、村田 誠

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

4. Fludarabine+melfalan compared to cyclophosphamide+TBI as a conditioning regimen in allogeneic HSCT

Tatsunori Goto, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋

2011.8

5. Histopathological analysis of chronic kidney disease post allo SCT

Emi Yokohata, Tatsuhito Watanabe, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Daisuke Koyama, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Shizunori Ichida, Masafumi Ito, Koichi Miyamura.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

6. Donor lymphocyte infusions for the treatment of relapsed ALL after HSCT

Koichi Onodera Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura, Hiroyasu Ozawa, Takashi Yoshida, Makoto Onizuka, Yasuo Morishima, Yoshiko Atsuta, Hisashi Sakamaki.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

7. UR-BMT after conditioning of Flu 180mg/m<sup>2</sup>+ivBU8mg/kg+TBI2Gy for the patients with myelofibrosis

Daisuke Koyama, Sonoko Kamoshita, Naomi Kubota, Emi Yokohata, Koichi Onodera, Tatsunori Goto, Aika Seto, Keisuke Watanabe, Yukiyasu Ozawa, Koichi Miyamura.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

8. Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM: C-SHOT04011

Tomohiro Kinoshita, Isamu Sugiura, Hirofumi Taji, Masafumi Sawa Kunito Kitamura, Hirokazu Nagai, Shinsuke Iida, Hiroshi Kosugi, Koichi Miyamura, Hidetsugu Mihara, Hiroshi Sao, Masanobu Kasai, Yoshiko Atsuta, Ritsuro

Suzuki, Kazuyuki Shimizu, Yoshihisa Morishita.

第 73 回 日本血液学会総会 名古屋 2011.8

9. 放射線被爆がもたらす病態と造血幹細胞移植の役割 —過去、現状、今後—

宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

10. 急性骨髄性白血病予後中間群に対する第一寛解期での同種造血幹細胞移植

今橋 伸彦、鈴木 律朗、福田 隆浩、垣花 和彦、金森 平和、衛藤 徹也、森 毅彦、小林 直樹、岩戸 康治、佐倉 徹、池亀 和博、黒川 峰夫、近藤 忠一、飯田 浩充、坂巻 壽、田中 淳司、河 敬世、森島 泰雄、熱田 由子、宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

11. 当院における腸管型移植関連微小血管障害についての検討

小山 大輔、鴨下 園子、久保田 直実、横島 絵美、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、山口 丈夫、伊藤 雅文、宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪 2012.2

12. パルミチン酸デキサメタゾンによるマクロファージの増加した難治性GVHDを改善するマクロファージを標的とした治療の試み

西脇 聡史、中山 亨之、村田 誠、西田 徹也、齊藤 繁紀、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、宮村 耕一、伊藤 雅文、豊國 伸哉、永尾 圭

介、直江 知樹

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪  
2012.2

13. 当院における骨髄バンクドナーからの  
骨髄採取の検討

鴨下 園子、久保田 直実、横畠 絵美、小山  
大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、  
宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪  
2012.2

14. 臍帯血移植後の HHV-6 再活性化が  
臨床経過に及ぼす影響

横畠 絵美、久保田 直実、鴨下 園子、小山  
大輔、後藤 辰徳、瀬戸 愛花、  
小澤 幸泰、伊藤 雅文、吉川 哲史、宮村 耕  
一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪  
2012.2

15. 当院における高齢者同種造血幹細胞移  
植の検討

久保田 直実、後藤 辰徳、鴨下 園子、横畠  
絵美、小山 大輔、瀬戸 愛花、小澤 幸泰、  
宮村 耕一

第 34 回 日本造血細胞移植学会総会 大阪  
2012.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植  
選択アルゴリズムの確立に関する研究（研究代表者 森島泰雄）

平成 23 年度分担研究報告書

分担研究課題 「アジア地域の同種移植データベース構築とその解析に関する研究」  
研究分担者 小寺良尚 愛知医科大学造血細胞移植振興寄付講座教授

**研究要旨：**アジア・太平洋地域造血細胞移植グループの事務局・データセンターとして、同地域の造血細胞移植の現状を調査し、その結果を欧米の、同様の調査結果と合わせて造血細胞移植実施状況世界地図を作った。移植実施密度は、我が国は世界トップクラスにあったが、世界的にその密度は 1) 医療費支出、2) 移植チーム密度、3) 国民総所得に相関していた。新興国における造血細胞移植振興のためのベトナムワークショップをWHOと共催し、特に我が国からのHLAタイピング技術の供与が必要であることが認識された。

## A. 研究目的

アジア・太平洋地域造血細胞移植グループ（APBMT：Asia Pacific Blood and Marrow Transplant Group、1990 年設立、事務局：分担研究者施設）を介して、同地域における造血細胞移植の現状と将来の課題を明らかにし、それに基づく、同地域の造血細胞移植の振興を図る。

## B. 研究方法

1. APBMT Annual Activity Surveyを実施し、移植数、移植種類、対象疾患、等につきデータを収集する。
2. 上記を欧米等の同目的グループ（EBMT, CIBMTR）と比較する。
3. 移植数が少ない国において、速やかに造血細胞移植を振興するための施策を立案・実効する。

## C. 研究結果

1. 2011 年現在 APBMT 参加 16 カ国（オーストラリア、ニュージーランド、韓国、台湾、中国、ホンコン、シンガポール、マレ

ーシア、フィリピン、インドネシア、ベトナム、タイ、インド、パキスタン、イラン、日本）における造血細胞移植の年間件数は合計で 10,000 件/年を超えた。同種造血幹細胞が自家造血幹細胞移植よりも多く、これは欧米における自家造血幹細胞移植優位と比べ対照的であった。又非血縁者間造血幹細胞移植が各国で増加していた。更には、血縁者間の HLA 1 ハプロ不適合移植が、ドナーバンクシステムが不十分な地域において活発に行われ、相当の成績を収めていた。対象疾患としては我が国や欧米では稀であるサラセミアに対する同種造血幹細胞移植が、顕著に多かった。

2. これら APBMT Activity Survey の結果と欧米における集計結果を合わせて、移植実施状況を一覧できる世界地図を作製した。人口 1000 万人当たり年間 300 件以上の移植を実施している国は APBMT 内では日本、オーストラリア・ニュージーランドであり、欧米の主要国と同等であった。この“移植実施密度”はその国の 1) 医療費支出、2) 移植チーム密度、3) 国民総所得、